

Année 1970

THÈSE

N°

390

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Françoise WEINBACH née PENVERNE

le 29 Mars 1942 à St BRIEUC - 22

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS ASSOCIANT
UNE NEPHROPATHIE DU TYPE " NEPHROPTISE DE FANCONI "
ET UNE DEGENERESCENCE TAPETO-RETINIENNE

Président : M. G. OFFRET, Professeur

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Françoise WEINBACH née PENVERNE

le 29 Mars 1942 à St BRIEUC - 22

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS ASSOCIANT
UNE NEPHROPATHIE DU TYPE " NEPHROPTISE DE FANCONI "
ET UNE DEGENERESCENCE TAPETO-RETINIENNE

Président : M. G. OFFRET, Professeur

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée par

M.

ETienne WILSON

Docteur en Médecine

à l'Université de Leiden

Présentée à l'Université de Leiden

le 10 Mars 1884

Président du Jury

M. le Docteur J. H. VAN DER WOUDE

et les Docteurs J. H. VAN DER WOUDE



Prothèse : M. le Docteur J. H. VAN DER WOUDE

A la mémoire de mon Père.

A ma Mère

Avec ma profonde affection.

A mon Mari

En témoignage de mon amour.

A mes Enfants

Claire, Etienne, Hélène.

A mes Beaux-Parents

Avec mon affectueuse reconnaissance.

A mes Frères et Soeurs.

A ma Marraine.

A tous les Miens.

A tous mes Amis.

A Monsieur le Docteur Guy OFFRET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Henry SARAUX

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris.

Nous avons apprécié son enseignement vivant
et bénéficié de sa bienveillante expérience
lors de notre séjour dans son Service.

Il a bien voulu nous confier ce travail.

Nous lui exprimons ici notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean VOISIN

Professeur au Collège de Médecine

Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a guidé dans nos débuts en Ophtalmologie et nous a toujours réservé le meilleur accueil dans son Service.

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

- Externat -

M. le Professeur BARBIZET

M. le Docteur MIALARET

M. le Docteur AZERAD

M. le Professeur BOUCHARD

M. le Docteur VOISIN

M. le Professeur SARAUX

P L A N

- 1 - INTRODUCTION.
- 2 - CAS OBSERVE.
- 3 - ANALYSE DE L'OBSERVATION
 - Rapports avec la dégénérescence tapeto-rétinienne de Leber.
 - Rapports avec la "néphrophthie juvénile familiale" de Fanconi.
- 4 - RAPPEL DE LA CLASSIFICATION DES NEPHROPATHIES CONGENITALES
 - Néphropathies primitivement glomérulaires.
 - Néphropathies d'origine tubulaire.
- 5 - CAS DECRIIS ANTERIEUREMENT, ASSOCIANT UNE NEPHROPATHIE HEREDITAIRE ET UNE AFFECTION OCULAIRE DEGENERATIVE
 - Observations où l'atteinte oculaire est autre que rétinienne.
 - Observations faisant état d'une rétinopathie congénitale.
 - Analyse des cas comparables à celui de notre observation.
- 6 - DISCUSSION.
- 7 - CONCLUSION.

I N T R O D U C T I O N

- Les maladies rénales héréditaires ont été définies pour la première fois par Samelsohn en 1874, mais c'est seulement depuis ces dernières années que leur diagnostic est évoqué avec une fréquence accrue.

L'association de l'atteinte rénale à celle d'autres systèmes a été décrite. L'atteinte de l'oreille interne avec surdité est la plus souvent rapportée. Les lésions oculaires sont moins fréquentes ; elles touchent surtout le cristallin : cataractes, sphérophakie, lenticône antérieur. Les lésions chorio-rétiniennes sont plus exceptionnellement relevées.

Malgré leur rareté relative, ces associations peuvent être rencontrées et leur existence justifie l'intérêt que l'on doit accorder en Ophtalmologie aux affections rénales primitives d'étiologie familiale probable.

- Le cas décrit dans notre observation en constitue un nouvel exemple : il s'agit en effet de la coexistence d'une atteinte rénale et de lésions oculaires chez un enfant de sexe masculin décédé à l'âge de 7 ans par insuffisance rénale globale. Cliniquement et histologiquement, la néphropathie d'une part s'est révélée très proche de l'affection dénommée "Néphrophtise juvénile familiale" de Fanconi ; l'atteinte oculaire d'autre part est du type "Dégénérescence tapéto-rétinienne infantile" de Leber.
- Cependant, ce chapitre de la pathologie héréditaire tend sans cesse à être élargi. Sans l'aide de la notion génétique, souvent impossible à obtenir - surtout dans les tares à transmission récessive - la néphropathie familiale redevient tout à fait vulgaire par son histologie. De plus, l'exploration des milieux consanguins - fort souvent tarés - permet rapidement la reconnaissance de formes "atypiques" et d'associations morbides de plus en plus

compliquées et encombrantes. Devant cet envahissement, on peut se demander si l'on ne finit pas par admettre des affections hétérogènes dans le cadre pathologique primitif.

- C'est pourquoi, après avoir analysé les données cliniques et anatomo-pathologiques de notre cas, nous passerons en revue les descriptions des néphropathies congénitales et de leurs associations à des syndromes oculaires, puis nous rechercherons dans la littérature les observations analogues à la nôtre. Nous essayerons alors de déterminer s'il peut effectivement exister une entité nosologique caractérisée par le regroupement d'une néphrite congénitale ou familiale du type "maladie de Fanconi" et d'une hérédodégénérescence chorio-rétinienne.

O B S E R V A T I O N

L'enfant Tony VAL ... est hospitalisé à l'âge de 7 ans pour un bilan complet devant une altération rapide de l'état général avec troubles digestifs, neurologiques et cutanés.

A - HISTOIRE DE LA MALADIE

1 - Antécédents familiaux :

Les parents sont d'origine italienne, non consanguins ; Tony est l'aîné d'une fratrie qui comporte deux autres membres. Tous sont apparemment en bonne santé, mais aucun d'eux n'a malheureusement pu être examiné.

2 - Antécédents personnels :

L'enfant est né à terme, il a crié aussitôt, son poids de naissance était de 3,750 Kg. Son développement fut normal pendant le premier semestre.

Vers l'âge de 6 mois, il devint somnolent et sa mère remarqua alors un strabisme, des accès de révulsion oculaire, avec serrement des poings et des mâchoires mais sans perte de connaissance apparente.

A 9 mois, Tony ne se tenait pas assis ; à 2 ans, il ne marchait pas encore. Un examen du fond d'oeil, pratiqué dès cette époque devant son atteinte visuelle, aurait fait discuter la possibilité d'une dégénérescence tapéto-rétinienne ; mais le compte rendu n'en a pas été transmis.

A 3 ans, l'enfant marche avec appui ; à 5 ans, la marche est normale, mais le langage reste rudimentaire. Tony se montre renfermé ; il s'isole pour écouter la radio et développe alors une mémorisation étonnante : il reconnaît la voix des annonceurs, les chansons en vogue ainsi que leurs interprètes ; son

penchant pour la musique de variété est indiscutable, et il ne répond pratiquement qu'aux questions se rapportant à ce sujet.

A l'âge de 7 ans, il peut boire seul mais doit toujours être aidé pour manger (peut-être à cause de sa cécité quasi-totale). Il n'est pas encore propre. Les tests, difficiles à pratiquer (manque de coopération) montrèrent par la suite, lors de son hospitalisation, un âge mental de 2 ans 1/2 - 3 ans pour un âge réel de 7 ans.

L'atteinte rénale fut découverte fortuitement à la fin de la 6ème année de l'enfant (il avait alors déjà reçu les vaccinations obligatoires ; on ne sait si la protéinurie avait été recherchée à cette occasion).

En novembre 1967, à l'âge de 6 ans 1/2, il fait une éruption maculeuse généralisée, suivie de la formation d'éléments desquamatifs. Puis, apparaissent progressivement des troubles digestifs, sous forme de vomissements et d'anorexie tenace. L'état général décline, l'asthénie et la pâleur s'accroissent. L'aggravation de ce tableau, avec apparition d'un prurit intense, conduit à l'hospitalisation le 10 février 1968 dans le service de Monsieur le Professeur Grenet.

B - EXAMEN A L'ENTREE DANS LE SERVICE

Il s'agit d'un garçon âgé de près de 7 ans, pesant 16,800 Kg., mesurant 105 cm. ; son périmètre crânien est de 51 cm. Le tableau clinique est complexe ; plusieurs syndromes peuvent être distingués :

1 - Une dermatose diffuse :

La peau est sèche, ôcre, avec une desquamation généralisée en fins lambeaux ; il existe un prurit intense avec lésions de grattage sur tout le corps. Une étiologie toxique ou médicamenteuse est écartée par l'enquête

2 - Un syndrome neurologique complexe, comportant :

a - un syndrome pyramidal fruste, avec des réflexes vifs et diffusés aux membres supérieurs et inférieurs, un clonus de la rotule et des trépidations épileptoïdes du pied ; il y a une hypertonie de type oppositionnel sans

constrictures, ni mouvements anormaux. L'existence d'un signe de Babinski ne peut être affirmée.

b - un syndrome de type cérébelleux, avec marche hésitante, instable, sur des membres inférieurs écartés, ne pouvant être expliquée par le seul défaut de la vue ; il existe un tremblement, essentiellement statique, de la tête et des extrémités. Ce syndrome disparut en quelques semaines pour ne laisser persister que le syndrome pyramidal ; il fut mis sur le compte de l'intoxication par l'eau provoquée par la poussée d'insuffisance rénale globale.

c - des troubles cérébraux : état d'obnubilation, coïncidant avec la poussée d'insuffisance rénale, régressant rapidement lors de son amélioration pour laisser apparaître la débilité de base (Q.I. entre 30 et 40 %) et l'hypermnésie pour la musique. Les électro-encéphalogrammes pratiqués par la suite, en dehors du coma azotémique (mars et avril 1968), montrent un tracé plat "correspondant à une immaturité considérable : absence de rythme de fond identifiable en dehors d'éléments lents, peu amples, insensibles à l'ouverture des yeux, sans aucune différenciation spatiale ; la stimulation lumineuse intermittente est sans effet" (Monsieur le Professeur Laget).

3 - Un syndrome oculaire :

L'enfant présente une cécité presque complète, avec mouvements nystagmiformes des globes oculaires ; il n'y a pas de syndrome digito-oculaire. L'examen montre des milieux transparents normaux ; au fond d'oeil la rétine est de type atrophique sans remaniement pigmentaire, avec des vaisseaux très grêles. La papille est de type atrophique. L'électro-rétinographie révèle une absence totale de réponse électrique (Monsieur le Professeur Saraux).

4 - Un syndrome rénal, caractérisé par :

a - Une insuffisance rénale globale grave avec une hyperazotémie initialement à 6 g/l., revenant ensuite à un niveau situé entre 1 et 2 g/l., une uricémie variant entre 109 et 87 mg/l., une clearance de la créatinine à 20 ml/mn./1,73 m². La tendance à l'hémodilution est nette en poussée (hyponatémie et hypochlorémie modérées). La kaliémie est normale. Il y a tendance

à l'acidose métabolique, en général compensée (réserve alcaline entre 7 et 18 mEq/l.) et parfois décompensée (pH descendant à 7,17).

b - Une note tubulaire, avec une tendance à la perte de sel (excreta égaux aux ingesta, malgré une hyponatrémie importante, parfois en dessous de 130 mEq/l.). L'aldostéronurie (technique de Beaulieu) est de 4,8 microgr./24 h. Il existe un syndrome "polyurie-polydipsie" avec épisodes de deshydratation, et impossibilité d'induction de la phase de dilution des urines au cours de l'épreuve de Volhard (densité : 1,002 à 1,007).

On note enfin :

- une protéinurie de 0,10 à 0,80 g/24 h.
- l'absence d'hématurie et de leucocyturie (cyturie inférieure à 1000/mn.)
- l'absence de sucres dans les urines
- une amino-acidurie faible, réduite à 6 taches faibles sur la chromatographie : sérine, alanine, lysine, glycine, glutamine, histidine.
- une diminution de l'élimination urinaire des ions H⁺, car sous régime normal l'acidité titrable urinaire est de 0,13 mEq/kg/24 h. et l'ammoniurie de 2,3 mEq/kg/24 h.

La radiographie de l'abdomen sans préparation permet d'affirmer que les reins, du moins celui de droite, parfaitement visible, étaient de taille normale.

5 - Bilan phospho-calcique :

La calcémie oscille entre 80 et 98 mg/l. mais tombe parfois à 60 mg/l.

La phosphorémie est de l'ordre de 50 mg/l., mais elle est montée jusqu'à 200 mg/l. lors des poussées d'aggravation de la néphropathie. La radiographie du squelette est normale, en dehors de l'existence d'une coxa-vara.

6 - Bilan protidique :

Protidémie en général normale, avec à l'électrophorèse : albumine : 42 % - globulines alpha 1 : 6 %, alpha 2 : 17 %, bêta : 5 %, gamma : 30 %. Rapport S/G : 0,72.

A l'immuno-électrophorèse plasmatique : hypo-albuminurie à 45 g/l., hyper-alpha 2 globulinémie modérée, hyper bêta globulinémie, hypo gamma globulinémie.

7 - Par ailleurs :

Anémie hypochrome à 2.000.000 d'hématies/mm³. Absence de dysmorphie, de malformations viscérales évidentes, d'anomalies dermatoglyphiques.

C - EVOLUTION

Le traitement est centré sur la correction symptomatique :

- de l'anémie par transfusion répétée de culot globulaire
- de l'acidose plasmatique, de l'hypocalcémie quand elle est importante
- de la rétention d'eau et du syndrome de perte en sel
- du prurit, difficile à réduire malgré les neuroleptiques.

La poussée initiale d'insuffisance rénale finit par régresser en un mois, mais la rémission est de courte durée. Une rechute survient rapidement, mise sur le compte de la biopsie chirurgicale du rein gauche effectuée le 13 mai 1968.

Une dernière poussée d'aggravation, quelques semaines plus tard, coïncide avec l'apparition d'une pleuro-pneumopathie (foyer pulmonaire et épanchement pleural séro-fibrineux) de la base droite, régressive après 10 jours de traitement antibiotique par voie veineuse. Mais apparaît alors un ictère qui s'accroît de jour en jour pour devenir bientôt flamboyant ; parallèlement le foie augmente de volume ; selles et urines restent normalement colorées. Les examens complémentaires montrent une bilirubinémie conjuguée atteignant bientôt 105 mg/l., et totale 330 mg/l. Les transaminases sont normales.

Après quelques améliorations transitoires avec reprise de la diurèse (la calciurie restant inférieure à 0,5 mg/kg/24 h.) mais laissant subsister l'ictère (apparemment cholestasique et attribué, faute de mieux, au Largactil), on aboutit au tableau final avec : hypertension artérielle à 16,5/11 - oligo-anurie - crises convulsives - hémorragies cutanéomuqueuses diffuses - anémie intense - ictère flamboyant.

Le décès survient le 17 juillet 1968, après 5 mois d'hospitalisation.

D - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1 - Biopsie chirurgicale du rein gauche, effectuée le 13 mai 1968.

Compte-rendu de Monsieur le Docteur J.L. FONTAINE :

"Le fragment contient environ 35 glomérules. Sur une partie de sa surface, la corticale est recouverte d'une capsule épaisse. Le fait le plus frappant est l'existence d'une sclérose interstitielle, soit purement fibrillaire, soit parsemée de cellules rondes, sclérose enserrant les autres éléments du parenchyme rénal. Les tubes sont très modifiés : soit grappes de tubes à lumière dilatée et à épithélium aplati, soit tubes atrophiques disparaissant plus ou moins dans la sclérose interstitielle.

20 glomérules sur 35 sont complètement hyalinisés ; parmi les 15 autres, certains sont peu touchés (aspect feuilleté de la capsule de Bowmann) ; d'autres ont un flocculus partiellement hyalinisé. Leur taille paraît normale, en dehors de quelques uns en état d'hypertrophie compensatrice.

Les artères gardent un aspect sub-normal. Il n'a pas été vu d'images de cristaux, même en lumière polarisée, ni de dépôts évoquant la néphrocalcinose, ni de cellules spumeuses tubulaires ou interstitielles. Il n'existe pas de signe de dysplasie rénale.

Au total : On observe une atteinte globale de tous les éléments du parenchyme rénal. Le fait dominant paraît être la fibrose interstitielle. L'étiologie ne peut en être précisée".

2 - Données de l'autopsie :

a - Reins (compte-rendu du Docteur J.L. FONTAINE) :

"Résultats comparables à ceux de la biopsie, lésions aggravées. On note une fibrose péritubulaire dense ; la plupart des tubules sont lésés et atrophiés. Dans quelques zones, le tissu interstitiel est infiltré par des cellules inflammatoires, en particulier des lymphocytes. De nombreux glomérules sont complètement oblitérés et hyalinisés. On constate une néphrocalcinose".

b - Yeux (compte-rendu de Monsieur le Docteur DHERMY) :

"Ulcère de cornée avec nécrose des lames superficielles dans sa moitié inférieure ; infiltrat inflammatoire dissociant les lames (ulcère par lagophtalmie)".

mie lors du coma terminal). Présence de polynucléaires dans l'angle de la chambre antérieure. Iris infiltré de quelques cellules inflammatoires.

Choroïde : Pigmentation abondante des couches externes ; la chorio-capillaire n'est bien reconnaissable qu'à la périphérie ; ailleurs, les capillaires sont aplatis, en "fente mince" ; il y a une sclérose collagène entre les capillaires.

Rétine : En général très altérée, avec dégénérescence des différentes couches. L'épithélium pigmenté montre une dépigmentation irrégulière entre l'équateur et l'ora serrata ; dans la pars plana, quelques cellules sont totalement dépigmentées et gonflées ; on observe une migration de grosses mottes pigmentaires peu nombreuses, inégalement réparties dans le tissu rétinien. Disparition à peu près totale des articles externes sur toute l'étendue de la rétine, remplacées par un matériel amorphe PAS -. La limitante externe est bien visible, mais parfois rompue par quelques cellules paraissant migrer de l'épithélium pigmentaire. La granuleuse externe est très amincie, parfois réduite à une seule couche cellulaire comme au pôle postérieur. La plexiforme externe disparaît par places, avec fusion des deux couches granuleuses. Les cellules ganglionnaires apparaissent gonflées et dégénérées ; leur protoplasme prend un aspect vaguement spumeux ; mais il ne semble pas y avoir de surcharge anormale de ces cellules, car elles ne sont pas colorées par le PAS. Il existe une gliose réactionnelle rétinienne, surtout des couches internes, avec hyperplasie des fibres de Müller. Les vaisseaux rétiniens ont pour la plupart des parois épaissies par une fibrose collagène bien colorée par le PAS ; certains présentent au niveau de cet épaississement collagène des masses amorphes très fortement colorées par l'hématocxyline, qui pourraient correspondre à des calcifications. Le nerf optique est atrophique.

ANALYSE DU CAS OBSERVE

Il ressort de cette observation que l'aspect clinique et histologique de l'atteinte oculaire est celui d'une maladie de Leber.

LEBER a décrit en 1868 et en 1871 la "rétinite pigmentaire avec amaurose congénitale" dans laquelle la pigmentation rétinienne est absente ou ne se manifeste que tardivement. Par la suite, il fait remarquer le caractère familial de l'affection et la consanguinité fréquente des parents.

En 1877, il propose le terme de "dégénérescence tapéto-rétinienne".

En 1916, il distingue deux formes à cette affection :

- Une forme congénitale, avec cécité dès les premiers mois de la vie ; il existe un nystagmus à grandes oscillations, une absence de fixation ; le réflexe photomoteur est aboli ou très faible, mais il peut cependant persister une certaine photophobie ; la pupille se dilate quand même à l'obscurité. Comme dans d'autres formes de cécité congénitale, les enfants enfoncent souvent un ou plusieurs doigts dans l'orbite, sans doute pour produire des phosphènes (signe digito-oculaire de Franceschetti).
- Une forme infantile ou juvénile, qui se manifeste entre la première année et la puberté, avec absence de perception lumineuse ou bien seulement amblyopie grave. L'examen ophtalmoscopique est souvent négatif au début ou ne montre qu'une légère migration de pigment vers la périphérie ; mais à la puberté, un aspect plus ou moins typique de dégénérescence pigmentaire est réalisé, avec pâleur papillaire et parfois cataracte compliquée. Leber a noté chez certains de ces enfants un retard psycho-moteur.

Depuis l'introduction de l'électro-rétinographie, divers auteurs ont montré que cet examen permet, même en l'absence apparente d'altérations au fond d'oeil, de porter le diagnostic de dysplasie tapéto-rétinienne et d'éliminer

une atrophie optique primitive ou une cause cérébrale de cécité.

De plus, chez le petit enfant, c'est pratiquement la seule méthode possible d'investigation de la fonction visuelle. Si l'électro-rétinogramme est normal, on peut exclure une dégénérescence tapéto-rétinienne.

Sur le plan de l'hérédité, ces affections sont dans la majorité des cas transmises comme des tares récessives, ainsi que le montre le pourcentage de sujets atteints dans les fratries ; il existe cependant des formes à hérédité dominante, dont la clinique n'est pas particulière.

Parfois, le cas semble isolé dans la famille ; ce fait ne doit pas exclure l'étiologie héréditaire : il peut s'agir d'une transmission récessive, même sans consanguinité des parents, ou bien d'une dominance irrégulière à pénétration incomplète.

La lésion anatomo-pathologique de base est la dégénérescence des cellules visuelles. Dans les dysplasies de Leber, l'atteinte du neuro-épithélium paraît généralisée d'emblée, au contraire de la rétinite pigmentaire où la périphérie est touchée la première, avant la macula longtemps respectée ; mais les caractères de ces affections restent en fait très voisins.

Enfin, en dehors du strabisme qui est souvent rencontré, on note dans plus de la moitié des cas - d'après FRANÇOIS (1963) - des manifestations conjointes neurologiques ou générales ; ce sont, par ordre de fréquence décroissante :

- des altérations de l'électro-encéphalogramme, souvent de type épileptique
- un retard psycho-moteur variable, pouvant aller jusqu'à l'oligophrénie
- une épilepsie manifeste ou latente
- un nanisme proportionné ou un simple retard de croissance
- une surdité totale ou bilatérale
- d'autres anomalies moins fréquentes : microcéphalie, hydrocéphalie, anomalies squelettiques, anomalies cérébrales, troubles neurologiques (parésie flasque, hypotonie), troubles métaboliques, anomalies cutanées.
- encore plus rarement, des néphropathies héréditaires.

Le syndrome oculaire de notre cas concorde bien avec la forme infantile de la dégénérescence tapéto-rétinienne de Leber. En effet, cliniquement, il comporte une cécité quasi-totale non signalée dans la prime enfance, et l'examen montre au fond d'oeil une rétine atrophique dans son ensemble, à l'électro-rétinographie, on note l'absence totale de réponse électrique. De même, histologiquement, on observe l'atteinte généralisée du neuro-épithélium avec destruction de la granuleuse externe et de la plexiforme externe, disparition des articles externes des cellules visuelles, atteinte des cellules ganglionnaires ; on note aussi une atrophie choroïdienne et une hypoplasie des vaisseaux rétinien. Il y a une dépigmentation irrégulière avec migration inégalement répartie d'amas pigmentaires.

Il est à remarquer que notre observation fait état d'éléments symptomatiques neuro-psychiques et généraux dont l'association avec la dégénérescence chorio-rétinienne héréditaire a déjà été décrite par divers auteurs. Il s'agit notamment de l'aspect profondément perturbé de l'électro-encéphalogramme et des troubles de la démarche notés passagèrement au début de l'hospitalisation du jeune Tony. En fait, il semble que ces troubles soient secondaires à l'œdème cérébral lié à l'état d'urémie.

On peut cependant rappeler, pour mémoire, la grande fréquence des tracés électro-encéphalographiques anormaux dans les cas publiés de dégénérescence tapéto-rétinienne ; ces anomalies sont au minimum des altérations diffuses avec dysrythmie, microvoltage modifié, retard de la conduction et de la réponse corticale au stimulus lumineux, elles suggèrent une atteinte héréditaire cérébro-rétinienne, cette double localisation pouvant être expliquée par l'origine prosencéphalique commune. Des affections cérébro-rétiniennes plus marquées ont été individualisées, en particulier des "idioties amaurotiques familiales juvéniles" qui débutent vers l'âge de 5 ans et comportent : sur le plan neurologique : une déchéance mentale, des signes extra-pyramidaux, des crises convulsives, une ataxie spino-cérébelleuse, une paraplégie spasmodique, sur le plan oculaire : une dégénérescence maculaire, une atteinte du neuro-épithélium, des cellules ganglionnaires, une atrophie optique. En ce qui concerne les troubles ataxiques, on connaît bien l'association de la dégénérescence tapéto-rétinienne à une hérédo-ataxie cérébelleuse de type spastique, ou maladie de Pierre Marie (FRANCESCHETTI A., FRANÇOIS J., BABEL J. - 1963).

Quant à la dermatose diffuse d'apparition tardive avec prurit intense, elle paraît beaucoup plus en rapport avec l'urémie que comparable aux affections dystrophiques cutanées relevées parfois dans des cas de dégénérescence tapéto-rétinienne par LEBER en 1916 (psoriasis), TURPIN et Coll. en 1945, SJOGREN en 1957 (ictyose).

Par contre, la néphropathie responsable du décès de notre sujet est particulièrement bien individualisée ; par sa clinique et son aspect anatomo-pathologique, on peut l'identifier à une atteinte héréditaire, la "néphropathie juvénile familiale" ou maladie de Fanconi :

Les premiers signes de cette affection se manifestent dès la première enfance, avant l'âge de 3 ans : syndrome urinaire associant polyurie, polydipsie, nycturie, qui traduit une insuffisance tubulaire pure touchant la réabsorption hydro-saline. Des poussées de fièvre inexplicables, des convulsions peuvent survenir. Un état d'acidose rénale se développe rapidement. A un stade plus évolué, une insuffisance glomérulaire s'installe avec augmentation de l'azotémie, hyperphosphatémie.

Habituellement, l'albuminurie est légère ou nulle, l'hématurie absente ; l'hypertension n'apparaît qu'à la phase terminale. La mort survient avant l'âge adulte, souvent avant 10 ans, dans un tableau d'insuffisance rénale globale. Cette maladie familiale semble transmise par un gène autosomal récessif. Fanconi n'a décrit que les manifestations oculaires secondaires à l'insuffisance rénale (FANCONI - 1951).

Sur le plan histologique, l'on observe une atteinte des tubes distaux, suivie d'une dégénérescence ascendante - une fibrose péri-glomérulaire et interstitielle avec infiltration de cellules rondes - une hyalinose des glomérules et une atrophie de l'épithélium des tubules - puis des lésions de néphrite chronique interstitielle (LJUNGVIST - 1960).

Ces caractères pathologiques sont pratiquement tous retrouvés dans la maladie rénale du jeune Tony VAL ...

Notre observation associe donc nettement une atteinte oculaire et une néphropathie, toutes deux de type héréditaire ; le fait n'est pas très fréquent, et il est intéressant de faire ici un bilan des divers aspects de cette association à travers la littérature.

Auparavant, il ne nous paraît pas inutile de passer rapidement en revue la classification des néphropathies congénitales.

RAPPEL DE LA CLASSIFICATION DES NEPHROPATHIES CONGENTIALES

Ces affections présentent différents types, isolés grâce aux enquêtes génétiques. On distingue :

A - LES NEPHROPATHIES PRIMITIVEMENT GLOMERULAIRES

1 - Néphropathie hématurique héréditaire avec surdité : syndrome d'Alport
L'observation d'Alport concerne 7 hommes et 8 femmes qui présentent des hématuries avec cylindrurie et albuminurie ayant débuté dans l'enfance. Il existe une surdité de perception chez 4 femmes et 4 hommes. Leur amino-acidurie est normale. Sur les 7 hommes, 5 sont morts avant 20 ans ; une seule femme est décédée à 24 ans (ALPORT - 1927).

2 - Néphropathies hématuriques familiales bénignes.

Sans surdité ; seraient des syndromes d'Alport incomplets, transmis par hérédité dominante (MORIN et Coll. - 1958).

3 - Syndrome néphrotique familial de l'enfant.

Oedèmes importants, protéinurie débutant avant 2 ans ; pas de lésions oculaires. Hérédité récessive à prédominance masculine (MARIE-ROYER-LEVEQUE - 1960).

B - LES NEPHROPATHIES INITIALEMENT TUBULAIRES

1 - La néphrophtise juvénile familiale de Fanconi, déjà décrite.

2 - La néphrocalcinose familiale : syndrome de Lightwood-Albright-Butler.
Acidose rénale due à une atteinte prédominante du tubule proximal consécutive à une oxalose, avec albuminurie et néphrocalcinose. Début vers l'âge de

6 à 9 mois : anorexie, apathie, hypotonie, état de deshydratation, rachitisme tardif avec dystrophies. Du point de vue néphrologique, on observe une déficience de l'acidification urinaire entraînant hypokaliémie ou tétanie et signes d'acidose ; la néphrocalcinose provoque une pyélonéphrite secondaire. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale progressive (DEBRE-ROYER - 1956).

3 - Les néphropathies avec élimination urinaire anormale :

a - Diabète phosphaté : rachitisme tardif résistant à la vitamine D.

b - Diabètes aminés :

Cystinurie : c'est un trouble de la réabsorption de la cystine, de la lysine, de l'arginine. Il se manifeste cliniquement par la lithiase cystinique. Le diagnostic se fait sur la chromatographie urinaire.

Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi : atteinte tubulaire complexe, avec ou sans cystinose ; c'est une affection chronique débutant avant l'âge de 2 ans, le plus souvent mortelle en quelques années ; elle peut être observée chez l'adulte, être aiguë ou bénigne. C'est une maladie héréditaire génotypique de genre récessif. Cliniquement, on note dès les débuts anorexie, rachitisme, nanisme ; plus tard épisodes fébriles, photophobie ; sur le plan rénal, il y a une polydipsie, polyurie, hyper-amino-acidurie. L'évolution se fait vers la néphrose chronique, puis l'insuffisance rénale avec augmentation de la phosphaturie ; parfois se constitue une acidose ou une hypokaliémie. La cystinose est inconstante ; c'est une thésaurisation de la cystine dans le système réticulo-endothélial et au niveau des membranes oculaires : conjonctive, cornée, iris, choroïde (IAMY et Coll. - 1959).

Syndrome de Lowe-Terrey-Mac Lachlan, "oculo-cérébro-rénal" : il comporte :

- une tubulopathie rénale complexe : trouble du métabolisme phospho-calcique lié à une hyper-amino-acidurie, responsable d'un nanisme rénal avec rachitisme vitamino-résistant.
- des troubles neurologiques : retard psycho-moteur avec hypotonie généralisée et hyporéflexie.
- des lésions oculaires constantes : cataracte, glaucome, isolés ou conjoints.

L'association avec une surdité ou une surdi-mutité est possible.
(LOWE-TERREY-MAC LACHLAN - 1952).

c - La glycosurie rénale :

Elle reste en général asymptomatique et n'évolue pas vers un diabète classique. L'histologie rénale montre un aplatissement de l'épithélium tubulaire.
(WHALEN-MAC INTOSH - 1962).

REVUE DES CAS DE LA LITTÉRATURE ASSOCIANT UNE NEPHROPATHIE
HEREDITAIRE ET UNE AFFECTION OCULAIRE DEGENERATIVE

Chez certains sujets atteints de néphropathie héréditaire, des affections oculaires dégénératives ont été constatées, qui ont conduit les auteurs à isoler de véritables syndromes oculo-rénaux congénitaux :

A - DANS LE SYNDROME D'ALPORT

a - SOHAR (en 1956) a observé, dans une fratrie de 7 enfants, 4 garçons âgés de 18, 17, 16 et 14 ans, ils présentaient une albuminurie minime et une surdité de perception d'allure progressive. Tous quatre avaient une myopie variant de 3 à 6 dioptries, sans atteinte myopique du fond d'oeil ; chez les deux plus âgés, une sphérophakie était à l'origine de la myopie ; chez les deux autres, Sohar notait une cataracte congénitale à localisation corticale postérieure.

b - GOLDBLOOM (en 1957) décrivit une famille dans laquelle la mère avait une légère atteinte rénale sans lésions oculaires ni auditives ; le père était indemne ; 3 enfants de sexe masculin présentaient une atteinte rénale sévère : 2 moururent d'urémie à 5 et 10 ans - l'un d'eux était sourd. Le troisième était sourd et avait une cataracte antérieure sous-capsulaire bilatérale.

c - METTIER (en 1961) rapporte deux cas d'association d'une néphropathie hématurique héréditaire avec surdité et d'anomalies oculaires cristalliniennes consistant en un lenticône antérieur.

d - HOWE (en 1962) décrit également un lenticône antérieur dans un syn-

drome associant une néphropathie, une surdité, une déficience mentale.

e - PERRIN (en 1964) a étudié 8 malades atteints du syndrome d'Alport qui présentaient en outre une atteinte oculaire. L'association d'un lenticône antérieur et d'un lenticône postérieur bilatéral est rencontrée 2 fois ; l'un de ces deux malades présente de plus un nystagmus congénital et un épaissement des couches antérieures et centrales de la cornée ; l'autre une cataracte sous-capsulaire postérieure en regard de l'ectasie postérieure. Dans 6 autres cas, on observe des opacités cristalliniennes congénitales de types divers : cataractes poussiéreuses centrales bilatérales, cataractes embryonnaires axiales, cataractes coronaires ; cependant, l'auteur hésite à considérer ces dernières comme représentatives.

DANS LE SYNDROME "OCULO-CEREBRO-RENAL" DE LOWE-TERREY-MAC LACHLAN :

a - La description initiale fait état de manifestations ophtalmologiques à peu près constantes : cataracte dans 26 cas sur 30, glaucome infantile avec ou sans buphtalmie dans 13 cas sur 30 ; ces deux sortes d'atteintes sont associées dans 11 cas sur 30.

b - MAC CANCE et Coll. (en 1960) publient un syndrome voisin chez deux frères : il s'agit d'une néphropathie mortelle par urémie aux âges de 9 mois et de 4 ans ; à l'autopsie sont constatés des glomérules très petits, des anomalies cérébrales, une absence de testicules. Du point de vue oculaire, il n'y a ni glaucome ni cataracte, mais une opacité cornéenne avec vascularisation et kératinisation légère.

DANS CERTAINES OBSERVATIONS DE DIVERSES NEPHROPATHIES, il est fait mention d'une hérédo-dégénérescence chorio-rétinienne comme lésion oculaire associée :

a - dans la cystinurie : BROOKS, HEASMAN, LOVELL (en 1949) ont observé, dans une fratrie de 6 enfants, 2 cas d'association d'une cystinurie et d'une rétinopathie pigmentaire ; 2 autres présentaient l'une de ces deux affections. Les auteurs supposent que les deux facteurs responsables, récessifs,

sont portés par un seul gène polyphénique.

b - Dans l'acidose idiopathique de LIGHTWOOD-ALBRIGHT-BUTLER :

- L'observation de DEBRE et ROYER (1956) concerne deux soeurs atteintes de ce syndrome, dont l'une, âgée de 3 ans, présente une dégénérescence tapéto-rétinienne du type "rétinopathie ponctuée albescente".

- MOZZICONACCI et Coll. (en 1958) rapportent un cas de néphrocalcinose familiale associée à une rétinite dégénérative albescente chez une fillette âgée de 6 ans ; la néphropathie se distingue quelque peu du syndrome habituel par l'absence de rachitisme et par une hypocalciurie.

- CALMETTES et Coll. (en 1962) décrivent l'association d'une néphrocalcinose familiale et d'une maladie de Stargardt chez 3 soeurs âgées de 14, 13 et 12 ans ; l'examen ophtalmologique montre un scotome central du champ visuel et une région maculaire brunâtre au fond d'oeil.

c - Dans le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi :

- VAN der ZIJL et HESLINGA (en 1940) ont rapporté l'association d'une cystinurie avec nanisme rénal à des symptômes pyramidaux et extra-pyramidaux et à une rétinopathie pigmentaire avec surdi-mutité.

- JACKSON et LINDER (en 1953) ont décrit 5 cas d'un syndrome voisin, dont une fille de 13 ans présentant un rachitisme glycosurique avec ostéoporose, infantilisme, hyper-amino-acidurie, et une rétinopathie pigmentaire typique ; sa soeur aînée, décédée à l'âge de 22 ans - probablement d'un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi - était atteinte également d'une rétinopathie pigmentaire.

- FRANCESCHETTI, FRANÇOIS et BABEL (en 1963) publient une observation de cystinose chez une fillette de 5 ans avec rachitisme, nanisme, insuffisance rénale, albuminurie et glycosurie ; elle présente une dégénérescence tapéto-rétinienne diffuse avec dépôts pigmentaires jaune-gris ; l'acuité visuelle reste de l'ordre de 7/10. Le champ visuel montre un rétrécissement concentrique ; quant à l'examen électro-rétinographique, il révèle une absence complète de réponse aux deux yeux.

d - Dans la glycosurie rénale :

- SEEDORFF (en 1962) donne la description d'une famille dans laquelle les 13 enfants et leurs parents présentent une glycosurie ; les parents sont consanguins. Deux des enfants sont atteints d'une dégénérescence maculaire hémorragique et exsudative que l'auteur différencie d'une rétinopathie diabétique.

B - OBSERVATIONS FAISANT ETAT D'UNE RETINOPATHIE CONGENITALE

- Il existe finalement des ensembles pathologiques complexes, comportant entre autres syndromes une affection rénale congénitale et une dégénérescence tapéto-rétinienne héréditaire. Certaines de ces descriptions offrent des similitudes importantes avec notre observation.

a - VALERO et GELLEI (en 1960) ont observé une rétinopathie pigmentaire chez un malade atteint d'un syndrome de Werner atypique et mort d'urémie à l'âge de 39 ans ; il y avait une dystrophie et une atrophie rénales, avec en outre une alopécie, un signe de Hertoghe et un adéno-carcinome de la thyroïde. Les parents étaient cousins germains.

b - HAWKINGS et SMITH (en 1950) ont étudié sur 4 générations une affection rénale héréditaire à type de néphrite chronique, avec un syndrome mésodermique "arthro-ostéo-onycho-dysplasique" (hypoplasie patellaire, dysplasie du coude, des ongles, subluxation de la tête du radius, cornes iliaques) et une rétinopathie pigmentaire.

c - SARLES (en 1968) publie l'étude d'une famille atteinte de rétinite pigmentaire, néphrite héréditaire, nystagmus pendulaire. Du côté maternel, 6 membres avaient eu une affection rénale chronique sévère ressemblant histologiquement à une pyélo-néphrite chronique ; du côté paternel, il existait plusieurs anomalies chromosomiques qui semblent expliquées par une tendance familiale à la non-disjonction avec mosaïcisation.

d - ANTOINE, Mme BRAUN-VALLON et Coll. (en 1963) ont observé un homme âgé de 43 ans souffrant d'insuffisance rénale légère, avec une protéinurie

chronique découverte dans sa 20ème année ; il présentait de légers troubles visuels d'apparition récente : héméralopie, trouble de la discrimination des couleurs, impression de rétrécissement bilatéral du champ visuel ; il était enfin atteint d'une maladie exostosante. Les examens montrent :

- à la biopsie rénale : image typique de néphropathie interstitielle chronique, mais zones de parenchyme sain en apparence.
- sur le plan oculaire : l'acuité visuelle est de 9/10 des deux côtés, mais il existe un scotome annulaire bilatéral du champ visuel, une dyschromatopsie bleu-jaune ; l'ophtalmoscopie révèle une atrophie chorio-rétinienne intense avec remaniement pigmentaire, des papilles pâles ; l'électro-rétinogramme n'est pas aboli, mais montre une onde "b" diminuée.
- la radiologie osseuse met en évidence, outre les lésions dysmorphiques de la maladie exostosante, une ostéo-sclérose généralisée.

Le fils de ce malade, âgé de 23 ans, présente le même tableau, sauf la maladie exostosante (qui est une affection génétique à transmission dominante autosomale). L'enquête familiale fait état de mariages consanguins dans la lignée paternelle.

e - FRANÇOIS et HANSSENS (en 1969) décrivent deux cas de dégénérescence tapéto-rétinienne de Leber associée à une atteinte rénale mortelle chez deux femmes, dont l'une présentait de plus un kératocône, et l'autre une cataracte bilatérale.

La première décédée d'urémie à l'âge de 25 ans, avait une cécité constatée dès les premiers mois de sa vie ; à 16 ans, un examen ophtalmologique précise l'existence d'une cécité totale, d'un nystagmus, d'un kératocône et d'une rétinopathie pigmentaire typique. A 24 ans, un nouveau bilan note une incoordination des mouvements oculaires, une absence des réflexes pupillaires à la lumière ; le fond d'oeil montre tous les signes classiques de la rétinite pigmentaire ; l'électro-rétinogramme est complètement aboli.

A l'autopsie, l'histologie révèle :

- un amincissement de la corticale des reins scléro-atrophiques ; alternance de plages de fibrose et d'hyperplasie dans le parenchyme, augmentation du tissu interstitiel qui est infiltré de cellules rondes, artério-sclérose.

- sur le plan oculaire : kératocône, atrophie de l'iris, atrophie de la chorio-capillaire ; lésions diffuses rétiniennes : disparition totale des cellules visuelles, de la granuleuse et de la plexiforme externes, raréfaction de la granuleuse interne, disparition presque totale des cellules ganglionnaires, importante migration des cellules épithéliales ; il y a une dépigmentation par plages avec prolifération de l'épithélium pigmentaire. Il existe enfin une hyalinose vasculaire.

La cécité totale dès la naissance, la répartition uniforme des lésions rétiniennes font évoquer ici la forme congénitale de la dégénérescence tapéto-rétinienne de Leber, malgré une anamnèse familiale négative.

La deuxième observation concerne une femme décédée à l'âge de 48 ans, elle aussi en crise d'urémie ; elle était aveugle mais elle avait eu une certaine vision dans sa prime enfance ; à 43 ans, elle subit un premier examen oculaire : une cataracte totale bilatérale (sous-capillaire et corticale), un léger strabisme convergent de l'oeil gauche, un nystagmus avec incoordination des mouvements des yeux sont alors notés ; le réflexe photo-moteur est positif mais lent, le réflexe de convergence est aboli ; la vision est réduite à la perception lumineuse sans localisation. L'électro-rétinogramme ne montre aucune réponse. La malade meurt 5 jours après une extraction intra-capsulaire du cristallin avec iridotomie périphérique à droite.

A l'autopsie, les reins sont scléro-atrophiques ; il y a une atteinte partielle avec artério-sclérose, hyalinisation des glomérules, hyperplasie de l'appareil juxta-glomérulaire, zones d'hypertrophie compensatrice des glomérules et des tubes. Quant aux yeux, les lésions rétiniennes sont comparables à celles du premier cas, mais ici plus nettement prononcées à la périphérie qu'au niveau du pôle postérieur. Chez cette malade il s'agissait donc plutôt d'une forme infantile de la dysplasie de Leber.

f - MEIER et HESS (en 1965) ont observé une fratrie de 6 membres adultes, dont l'âge est échelonné de 21 à 38 ans ; 4 d'entre eux présentent une rétinite pigmentaire, 4 ont une atteinte rénale, 1 seul n'a aucune de ces deux atteintes ; des 4 avec anomalie rétinienne, 3 ont une néphropathie de gravité variable, le 4ème sujet avec fonction rénale altérée avait un fond d'oeil normal, mais son électro-rétinogramme n'a pu être obtenu.

Les parents sont cousins germains ; l'examen du père est négatif ; le fond d'oeil chez la mère est normal, on ne lui trouve qu'une légère hyperazotémie. Voici quelques détails de cette observation :

- Le cas n° 1 est celui d'une femme de 29 ans, pratiquement aveugle depuis sa naissance, avec seulement une perception lumineuse. Au 1er examen, elle signale vertiges et asthénie depuis 2 ans, polydipsie et polyurie depuis 1 an ; la tension artérielle est élevée, à 17/9. Le fond d'oeil montre des papilles très pâles et floues, et un semis périphérique de pigments évoquant la rétinite pigmentaire. Sur le plan rénal, on note une azotémie augmentée, un faible pouvoir de concentration urinaire. Quatre ans plus tard, elle est hospitalisée pour un syndrome urinaire aigu (dysurie, fièvre, asthénie) et présente alors un état d'urémie, une anémie, des troubles ioniques secondaires à la néphropathie ; une biopsie rénale montre des lésions qui seront précisées par l'autopsie. Une étude chromosomique ne décèle pas d'anomalie. La malade meurt rapidement de défaillance cardiaque et d'infection broncho-pulmonaire. Seuls les reins purent être examinés à l'autopsie : petits et rétractés, ils présentaient à l'histologie de nombreux glomérules hyalinisés ou avec une fibrose péri-capsulaire extensive ; les tubules étaient atrophiques ou dilatés, avec un épithélium aplati, une membrane basale épaissie ; on observait dans la région sous-capsulaire des petites formations kystiques non glomérulaires ; il y avait enfin une fibrose interstitielle massive avec infiltration de lymphocytes et de plasmocytes, et des lésions d'artério-sclérose.
- Cas n° 2 : homme de 39 ans ayant une vision déficiente depuis la naissance. Examiné pour un ulcère duodénal, il présente une hypertension artérielle connue depuis 1 an, à 17/11 ; il signale des douleurs lombaires intermittentes mais aucun symptôme rénal, excepté une polydipsie et une polyurie anciennes. Sur le plan oculaire, l'acuité visuelle est réduite (il compte les doigts à 2 m.), il y a un nystagmus de fixation ; pas d'anomalies à la lampe à fente ; au fond d'oeil : papilles pâles à limites accentuées, vaisseaux rétrécis, dépigmentation générale avec par endroits des amas pigmentaires.

A la suite d'une hémorragie de son ulcère, le malade dut subir une vago-

tomie et pyloroplastie d'urgence ; les reins furent alors observés - ils étaient petits et durs, avec une fibrose péri-rénale accentuée - et une biopsie du rein gauche pratiquée. L'échantillon de tissu rénal présente des glomérules hyalinisés et de nombreux tubules dilatés ou atrophiques ; le tissu interstitiel est fibreux et infiltré de quelques lymphocytes dont certains en amas ; un glomérule est hypertrophié avec une membrane basale épaissie et des vaisseaux dilatés, une capsule de Bowmann accentuée par la fibrose. Les explorations rénales chez ce malade montrent une hyperazotémie, une urine normale sauf sa densité basse ; pas d'anomalies radiologiques notables.

Un électro-rétinogramme a été fait et révèle l'absence de toute réponse. Une étude chromosomique, enfin, ne note pas d'anomalie du cariotype.

- Cas n° 3 : Femme de 27 ans, elle aussi "aveugle de naissance". Elle ne présente aucun symptôme d'atteinte rénale ; la tension artérielle est normale ; par contre, l'examen oculaire montre qu'il y a seulement une perception lumineuse des deux côtés, un léger nystagmus de fixation ; rien de particulier à la lampe à fente ; au fond d'oeil : papilles pâles, rétrécissements artériolaires, zones de dépigmentation avec amas pigmentaires à la périphérie. L'électro-rétinogramme est éteint. Le bilan chromosomique est normal. L'étude rénale montre une atteinte fonctionnelle latente : baisse de la clearance de la créatinine et retard à l'excrétion de la phénol-sulfone-phtaléine ; la créatinine sérique est légèrement augmentée.
- Cas n° 4 : Homme de 21 ans, sans syndrome oculaire ni urinaire, cependant problèmes urinaires dans la première enfance : épisode probable de glomérulo-néphrite aiguë à l'âge de 2 ans, hématurie à 5 ans, plus rien depuis. Tension artérielle variable. L'acuité visuelle est subnormale avec correction (il y a une myopie associée à un astigmatisme) ; rien d'anormal à la lampe à fente ; au fond d'oeil : papilles légèrement pâles et rouge-jaunâtres à bords accentués ; aspect un peu granuleux et en mosaïque de la rétine, sans amas pigmentaires périphériques ; à l'électro-rétinogramme, diminution de l'onde "b".
- Cas n° 5 : Homme de 37 ans sans trouble rénal (sauf une nycturie) ni visuel. La tension artérielle est normale. L'acuité visuelle est satisfaisante ;

rien de particulier à la lampe à fente ; au fond d'oeil : papilles un peu pâles et jaunâtres, rétine normale sans spicules pigmentaires ni granulations. Electro-rétinogramme normal. Le bilan rénal montre une légère diminution de la clearance de la créatinine.

- Cas n° 6 : Femme de 38 ans, ne présentant pas de symptômes oculaires, mais quelquefois des douleurs lombaires, des mictions diurnes fréquentes, rarement de la dysurie. La tension artérielle est normale. L'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente et celui du fond d'oeil ne montrent rien de particulier.

L'électro-rétinogramme n'a pu être obtenu. Les épreuves rénales révèlent une atteinte fonctionnelle effective, analogue à celle du cas n° 3.

Les auteurs éliminent l'étiologie infectieuse de la néphropathie constatée à un degré variable de gravité dans 4 cas sur les 6 décrits ; ils retiennent l'origine héréditaire et remarquent les fortes similitudes avec le tableau de la néphropathie juvénile familiale de Fanconi, tout en reconnaissant être les premiers à décrire une telle atteinte rénale et son association à une rétinite pigmentaire chez des sujets ayant survécu à l'âge adulte.

g - OHNO et HIROOKA (en 1966) publient les cas de 3 enfants présentant un syndrome de Cockayne typique associé à une néphropathie héréditaire.

- Cas n° 1 : Il s'agit d'un garçon de 4 ans dont les parents sont petits-cousins ; dans sa fratrie, un frère et une soeur sont morts aux âges de 2 et 1 ans ; tous deux lui ressemblaient. Dans sa prime enfance, on note déjà un retard psycho-moteur et staturo-pondéral, de fréquentes affections pulmonaires, une intolérance cutanée à l'exposition solaire. A l'examen, l'enfant présente un aspect de nanisme cachectique, une peau fine et oedématisée sans tissu graisseux sous-cutané, une microcéphalie, un aspect sénile du visage, des déformations thoraciques et dorsales, ainsi que les autres éléments cliniques du "Mickey-mouse syndrome". Les yeux sont en myosis avec faible réponse aux mydriatiques ; pas de nystagmus ; à l'ophtalmoscopie : aspect petit et couleur cireuse des papilles suggèrent une atrophie optique, et image de dégénérescence rétinienne avec pigmentation de type poivre et sel ; pas de sclérose artérielle.

Au bilan rénal : atteinte fonctionnelle avec légère albuminurie.

Squelette : sur les radiographies, on note un épaississement des parois crâniennes, des calcifications intra-crâniennes, une ossification précoce des points épiphysaires. Une biopsie rénale est pratiquée ; on constate des lésions glomérulaires : réduction des anses capillaires, épaississement de la membrane basale, quelques-uns sont hyalinisés ; quelques tubules sont atrophiés, avec souvent épaississement de la membrane basale, certains sont dilatés ; il y a une fibrose interstitielle sans infiltration cellulaire ; pas d'artério-sclérose.

- Cas n° 2 : Garçon de 6 ans, dont les parents sont cousins ; après l'âge d'un an, son développement est freiné : retard important de la marche et de la parole.

A l'examen : état de nanisme cachectique ; peau fine, pâle, oedématisée, extrémités froides ; aspect du visage comparable à celui du cas précédent ; cyphose dorsale, extrémités anormalement longues, pieds équins.

Sur le plan oculaire : lagophtalmie à droite par paralysie faciale d'apparition récente ; pas de nystagmus ; au fond d'oeil : papilles pâles, dégénérescence rétinienne avec pigmentation poivre et sel. Dans les urines : traces d'albumine, pas d'anomalie à la chromatographie des acides aminés. Age mental : 18 mois. Sur les radiographies : épaississement des os du crâne mais pas de calcifications intra-crâniennes ; âge osseux : 9 ans.

- Cas n° 3 : Garçon de 5 ans, dont les parents sont cousins au 2ème degré. Son développement est normal jusqu'à 8 mois ; à 3 ans, on note un retard de croissance, une cyphose dorsale, une limitation des mouvements articulaires ; vers 4 ans, il montre une sensibilité anormale au soleil. A l'examen, on constate un nanisme et un aspect du visage identique à celui des 2 autres sujets. Sur le plan oculaire, l'on note une réponse faible aux mydriatiques, une atrophie optique et une dégénérescence rétinienne du type "poivre et sel" ; il n'y a pas de cataracte ni d'artério-sclérose. Les examens complémentaires sont semblables aux précédents : urée sanguine, gamma-globulines, vitesse de sédimentation légèrement augmentées. Tension artérielle à 14/9, atteinte des clearances urinaires, albuminurie. Age mental de 13 mois. Sur les radiographies, épaississement des os du

crâne, accélération de l'âge osseux.

La biopsie rénale montre des modifications semblables à celles du cas n° 1 : épaissement du mésangium des glomérules dont certains sont oblitérés, hyalinisés ; il y a de plus une atrophie des tubules, avec fibrose interstitielle sans infiltration cellulaire ni artério-sclérose.

Dans ces 3 cas viennent donc s'ajouter aux éléments du syndrome de Cockayne les atteintes des sphères oculaire et rénale, elles aussi de type congénital : d'une part dégénérescence rétinienne avec pigmentation d'aspect "poivre et sel" et atrophie optique ; d'autre part, néphropathie avec protéinurie et dans 2 cas atteinte fonctionnelle, hypertension artérielle ; les lésions histologiques rénales consistent en une dégénérescence glomérulaire, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle.

h - CONTRERAS et ESPINOZA (en 1960) ont décrit une glomérulo-néphrite avec cécité congénitale et retard psycho-moteur chez 3 frères et soeurs d'une fratrie de 7 enfants. L'aîné est mort à 9 ans et sa soeur à 5 ans ; le cadet est encore en vie à l'âge de 1 an 1/2. Les auteurs parlent de "chorio-rétinite" ; il s'agissait probablement d'une dégénérescence tapéto-rétinienne de Leber.

Au point de vue anatomo-pathologique, il y a une atrophie avec hyalinisation des glomérules, et en partie des tubules rénaux ; la mère de ces enfants était également suspecte d'avoir une affection rénale.

C - ANALYSE DES CAS COMPARABLES A CELUI DE NOTRE OBSERVATION

- Bien des analogies avec notre cas se dégagent de cet ensemble d'observations. Mais nous pouvons relever dans la littérature trois publications qui semblent, elles, étroitement comparables à l'observation du jeune Tony VAL ... L'âge d'apparition des symptômes, l'allure clinique, l'histologie sont absolument superposables. Ce sont les cas décrits par :

- Loken, Hanssen, Halvorsen, Jolster (en 1961)
- Senior, Friedmann et Braudo (en 1961 également)
- Rokkones et Loken (en 1968).

I - LOKEN, HANSSSEN, HALVORSEN et JOLSTER ont publié en 1961 l'observation de 2 enfants d'une même fratrie qui moururent de défaillance rénale à 8 et 9 ans ; dans l'un de ces 2 cas un examen histologique post-mortem fut pratiqué.

Les parents n'ont pu être observés ; aucun trouble héréditaire n'est connu dans cette famille.

a - Cas n° 1 : Sujet masculin normal à la naissance. Dès l'âge de 3 mois, les parents remarquent que ses yeux ne suivent ni la lumière ni les objets ; cependant l'enfant réagit à une forte stimulation lumineuse par l'occlusion. Le développement psycho-moteur apparaît nettement retardé. Lors d'une première hospitalisation à l'âge de 2 ans, il présente une hypotonie musculaire et un retard psycho-moteur ; sur le plan oculaire, on note une légère énoptalmie, un nystagmus et une absence de fixation, les pupilles réagissent très lentement à la lumière, les fonds d'oeil sont normaux à l'ophtalmoscopie.

Les années suivantes, le retard mental s'accroît, accompagné d'instabilité, d'agitation, d'anorexie. Dans sa 7ème année, l'enfant est à nouveau examiné dans un service de pédiatrie : poids : 14,7 Kg., hauteur : 107 cm. ; peau pâle et sèche avec présence de pétéchiies ; tension artérielle à 10/6 ; l'examen du fond d'oeil et celui de l'audition restent normaux. Son état empire progressivement ; des crises convulsives surviennent, surtout nocturnes. Il meurt à 8 ans, après une courte période de vomissements, diarrhée et convulsions répétées.

Les analyses d'urine de ce sujet, normales à l'âge de 2 ans, montrent au cours de la 7ème année une protéinurie à chaque fois présente, et une densité spécifique toujours inférieure à 1010 ; au microscope, absence de germes, quelques leucocytes et cylindres granuleux.

b - Cas n° 2 : Sujet féminin, née sans complications, dont la croissance et le développement moteur sont normaux. Elle aurait fixé les objets dès l'âge de 2-3 mois ; cependant, à l'âge de 5 mois 1/2, elle est hospitalisée pour une atteinte visuelle, car elle ne suit plus rien des yeux ; le fond d'oeil ainsi que le restant de l'examen sont alors négatifs.

Les années suivantes, elle continue à se développer normalement en dehors de son trouble visuel. A l'âge de 7 ans, un syndrome comportant une asthénie, des douleurs abdominales et des nausées se déclenche ; on lui découvre une anémie et elle est hospitalisée à nouveau.

A l'examen, c'est une enfant pâle et maigre pesant 24 Kg., pour 1,22 m. Il persiste encore une certaine perception lumineuse ; les pupilles sont dilatées et réagissent lentement à la lumière ; au fond d'oeil les papilles sont normales, les régions maculaires aussi, les vaisseaux ne sont pas modifiés, mais l'on voit à la périphérie une pigmentation diffuse ; les milieux sont transparents. L'audition, par ailleurs, est normale.

En traitement de l'anémie, l'enfant reçoit des transfusions sanguines, et la cortisone est essayée sans résultat ; son état persiste sans changement pendant deux ans. A 9 ans, elle devient de plus en plus faible, avec des céphalées et des vomissements ; une démarche spasmodique et des secousses cloniques périodiques apparaissent ; une dyspnée et un état d'obnubilation la font à nouveau hospitaliser. A l'admission, on note une pâleur accentuée avec de nombreuses pétéchies et ecchymoses ; la tension artérielle est à 17/10. Transfusions et perfusions sont faites sans résultat et elle meurt le lendemain après des convulsions répétées.

Les examens pratiqués chez cette malade à l'âge de 5 mois 1/2 sur le plan sanguin et osseux étaient normaux ; à l'âge de 7 ans, les analyses d'urines montrent une protéinurie et une densité spécifique inférieure à 1010 même après épreuve de concentration, avec au microscope quelques leucocytes et cylindres granuleux ; la culture reste stérile.

A l'autopsie, l'examen histologique des reins et des yeux est réalisé :

- Du point de vue rénal : on note une modification des structures corticales due à l'atrophie des tubules. Seuls quelques groupes épars de tubules dilatés subsistent, remplis d'une substance homogène éosinophile. La majorité des glomérules montre soit une fibrose péricapsulaire à des degrés divers, soit une hyalinisation complète ; une infiltration étendue et prononcée par des lymphocytes et des plasmocytes est observée dans le cortex, beaucoup moins dans la médullaire ; il existe une certaine fibrose ; les tubes collecteurs sont en nombre réduit. L'on remarque des zones de dysplasie à la fois médullaire et corticale, caractérisée par des formations

tubulaires que limite un épithélium cubique et qu'entoure une couche de fibres conjonctives concentriques ; ces formations, parfois environnées de lymphocytes, peuvent aussi se voir dans des zones fibreuses sans signes d'inflammation chronique ; d'autres formations d'origine glomérulaire existent, également limitées par des cellules épithéliales cubiques, avec des modifications du floculus.

- Du point de vue oculaire : les deux yeux montrent un aspect identique ; les couches sclérales et choroïdiennes sont normales ; l'épithélium pigmentaire est respectée, mais le pigment est plutôt rare ; l'on voit quelques cellules pigmentaires éparpillées dans les couches choroïdiennes. La rétine est séparée de l'épithélium pigmentaire ; elle montre une réduction marquée du nombre de cellules ; dans les régions maculaires, une couche unique de cellules assez grandes, d'aspect épithélial remplace la granuleuse externe, représentant probablement la couche des cellules épendymaires. On peut voir la membrane limitante externe séparant les corps cellulaires de leurs articles, mais aucune cellule à bâtonnet ne peut être identifiée. Dans les régions plus périphériques de la rétine, la granuleuse comporte seulement quelques cellules irrégulièrement distribuées, parmi lesquelles des cellules pigmentaires sont éparpillées ou bien parfois rassemblées autour de petits vaisseaux. Les plexiformes ainsi que la granuleuse interne sont nettement atrophiques mais pas au même degré que la granuleuse externe ; quelques cellules ganglionnaires subsistent ; la couche des fibres nerveuses est accrue par la croissance de fibres gliales et contient des vaisseaux normaux. Le nerf optique est normal.
- Cette observation constitue dans la littérature le premier exemple d'une association morbide vraiment comparable à celle de notre cas : d'une part la néphropathie avec dysplasie est de type congénital et ses lésions histologiques sont pratiquement celles de la "néphrophthise" de Fanconi ; d'autre part l'atteinte oculaire, limitée à la rétine, évoque une rétinite pigmentaire observée à un stade précoce (pigmentation périphérique discrète).

13 enfants dans laquelle au moins 4 et probablement 6 enfants étaient atteints d'une néphropathie tout à fait semblable à la néphrophtise juvénile familiale ; par ailleurs, ces mêmes sujets présentaient tous les 6 une dystrophie rétinienne impossible à différencier de la dégénérescence tapéto-rétinienne de Leber. Voici le détail des cas observés :

- Johan P..., âgé de 12 ans, fut examiné pour la première fois à la suite de son admission en hôpital, nécessitée par des troubles apparus depuis quelques jours : céphalées, nausées, vomissements, oedème palpébral. L'étude des antécédents révéla que, depuis l'âge de 3 ans environ, cet enfant était excessivement assoiffé, avec polyurie et énurésie ; son acuité visuelle avait baissé depuis les 6 dernières années. A l'examen, il paraissait en mauvais état général, petit et maigre, la peau était sèche, pâle et jaunâtre ; il existait un oedème péri-orbitaire mais pas d'oedème aux chevilles ou sacro-lombaires ; la tension artérielle était à 16/10,5.

L'examen ophtalmoscopique est rapporté plus loin.

Ce malade, atteint d'urémie sévère, mourut rapidement malgré le traitement. Son autopsie est relatée plus loin.

Alors que Johan était hospitalisé, sa soeur Martha P..., âgée de 7 ans, fut admise pour un état d'urémie. Depuis des années, elle aussi présentait une polyurie et une polydipsie ; sa vue avait toujours été extrêmement faible. Lors d'une maladie fébrile quelques mois plus tôt, on avait noté un oedème péri-oculaire et trouvé une albuminurie. Quelques jours avant son admission, elle devint obnubilée et vomissait par intermittence.

A l'examen d'admission, elle était apathique, chétive et pâle, sa tension artérielle : 15/11, le bilan oculaire est donné plus loin.

Comme son frère, elle était en phase terminale d'urémie et mourut en quelques jours. Les résultats de l'autopsie sont détaillés plus loin.

A la suite de cette découverte d'une atteinte commune aux deux cas, un examen des parents et de 7 autres des enfants fut entrepris ; plus tard, la mère donna naissance à 2 autres enfants qui furent également examinés.

Au total, 11 des 13 enfants furent vus ; à part les deux qui moururent d'urémie, 4 autres se révélèrent porteurs d'une atteinte rénale ; dans 2 cas, celle-ci était déjà très accentuée (Johanna et Annie) : en dehors d'une histoire de polyurie et polydipsie de longue date, la croissance était retardée, il y avait une anémie, et les tests biochimiques répétés confirmèrent la défaillance rénale progressive. Les 2 autres sujets, plus jeunes (Ignatius et Mariana), présentaient polyurie et polydipsie sans autre signe d'atteinte de la fonction rénale ; cependant, en considérant l'histoire de la maladie des 4 enfants plus âgés, il semblait fort probable qu'une défaillance rénale surviendrait aussi dans ces 2 cas. La fonction rénale se montra normale chez les parents ; ceux-ci n'étaient pas consanguins et ne firent état d'aucun cas de maladie rénale ou oculaire dans leurs familles respectives.

- Observations ophtalmologiques -.

. La mère, Mme P ..., ne présente pas de troubles visuels anciens ou actuels ; pas d'anomalie décelable à l'ophtalmoscopie. Cependant l'électro-rétinogramme montre une onde "a" normale mais une onde "b" fort réduite en amplitude.

. Johan P ... avait une vision déficiente depuis son plus jeune âge et portait des verres depuis sa 6ème année. Au fond d'oeil, la papille et les vaisseaux rétinien sont d'aspect normal ; par contre la région équatoriale montre de petites zones d'atrophie rétinienne environnées d'une fine pigmentation. Il existe quelques zones d'amas pigmentaires discrets. L'enfant est décédé avant que l'électro-rétinographie ne soit devenue de pratique courante.

. Johanna P ... : son acuité visuelle est très réduite depuis son plus jeune âge, surtout en faible éclaircissement ; son fond d'oeil est très semblable à celui de Johan P ... ; l'électro-rétinographie montre une extinction totale des ondes "a" et "b".

. Annie P ... : ses antécédents, son fond d'oeil, son électro-rétinogramme sont tout à fait similaires.

. Martha P... : mêmes antécédents, même aspect du fond d'oeil ; elle est décédée avant que l'on ait pratiqué une électro-rétinographie.

. Les yeux (étude histologique de l'oeil gauche) :

L'enveloppe cornéo-sclérale et les structures antérieures ne montrent pas d'anomalies. La rétine postérieure, de part et d'autre de la papille, est fortement oedématiée, très plissée et partiellement décollée. Des modifications dégénératives sont évidentes dans toutes les couches de la rétine, consistant en plages granuleuses, accroissement des fibres nerveuses dans la couche optique, atténuation de la couche nucléaire interne, larges destructions de la couche nucléaire externe et de la couches des cônes et des bâtonnets. Ces dernières modifications sont plus marquées dans la région maculaire où les cônes et les bâtonnets sont complètement absents et la couche nucléaire externe réduite à une assise unique de cellules.

Plus antérieurement, la rétine est légèrement décollée et les vaisseaux rétiniens nettement diminués et sclérosés. Il y a une légère gliose des couches internes de la rétine et l'on voit, surtout à la partie antérieure, un essaimage désordonné de pigment rétinien déplacé (au niveau des couches externes). Il n'y a pas de signes de pigmentation péri-vasculaire sélective. Un certain oedème apparaît à la papille, mais le nerf est normal et la choroïde montre seulement une légère infiltration inflammatoire.

L'oedème rétinien, les modifications des fibres nerveuses, le décollement et l'exsudat sont probablement dûs à la fois à la dégénérescence post-mortem et à la défaillance rénale terminale qui viennent compliquer l'aspect histologique. L'absence complète de cellules visuelles et la diminution prononcée de la couche nucléaire externe peuvent, par contre, être interprétées comme des lésions de dégénérescence rétinienne primitive d'étiologie héréditaire ; mais l'aspect diffère de la classique rétinite pigmentaire car le pigment déplacé est éparpillé, confiné à la couche nucléaire externe, et il n'y a pas de tendance à une répartition péri-vasculaire ni aucune transformation gliale des cellules visuelles.

Néanmoins, quand l'histologie est considérée dans le contexte clinique et familial, le diagnostic de dégénérescence rétinienne primitive semble hautement probable.

3 - ROKKONES et LOKEN publient en 1968 l'étude d'un cas comportant une dysplasie rénale congénitale, une hyperprolinurie et hyper OH prolinurie, une atteinte dysplasique rétinienne, et un retard mental avec trouble psychiatrique à type d'autisme.

Il s'agit d'une enfant née à terme sans complications ; elle semblait devoir se développer normalement, cependant, au cours des 6 premiers mois la mère remarqua qu'elle ne fixait pas et soupçonna un trouble de la vision, à la suite de quoi l'enfant fut examinée en Ophtalmologie à l'âge de 7 mois.

A l'examen général pratiqué alors, le pédiatre lui trouva une stature, un poids, un aspect clinique normaux. L'ophtalmologiste remarqua son absence totale de fixation ; les pupilles réagissaient à la lumière, mais très lentement ; le fond d'oeil ne put être distingué. Au cours des 6 mois suivants, elle fut revue plusieurs fois ; une légère énophtalmie fut constatée, ainsi qu'un nystagmus ondulatoire variable ; les fonds d'oeil étaient normaux.

Jusqu'à l'âge de 18 mois, le développement de l'enfant sembla normal, mais entre 18 mois et 2 ans, il parut s'arrêter et presque régresser, elle devint anorexique, renfermée, passive ; son langage n'évolua plus. Elle ne put jamais apprendre à marcher toute seule et ne se tenait debout que rarement. A l'âge de 5 ans, elle fut admise dans un établissement spécialisé où l'on essaya vainement de déterminer si son absence de fixation était dû à un défaut de perception visuelle ou bien était un symptôme d'ordre psychiatrique ; elle avait l'habitude de se frotter vigoureusement les yeux qu'elle laissait divaguer.

Puis des problèmes d'alimentation se posèrent (refus des aliments cuits) ; l'enfant développa une anémie et fut admise dans un service de Pédiatrie ; elle continuait à refuser la nourriture et avait des épisodes de diarrhée. Son affection fut interprétée alors comme une pyelonéphrite chronique avec anémie secondaire, et traitée par des sulfamides. Son état s'aggrava progressivement ; l'excrétion urinaire des acides aminés fut tardivement étudiée et l'on découvrit une élimination de grosses quantités de prolines et hydroxyprolines. Elle mourut à l'âge de 6 ans et 5 mois sans qu'aucune exploration de son métabolisme acido-aminé ne pût être pratiquée.

- L'autopsie mit en évidence les modifications suivantes :

. Poumons : lésions de broncho-pneumonie bilatérale.

. Reins : petits, à surface irrégulière, à cortex réduit et mal limité. Microscopiquement, l'image est semblable des deux côtés ; on observe de nombreux glomérules en bon état, et certains autres atrophiques, avec une capsule de Bowmann épaissie, une couche endothéliale régulière, il y a de petits kystes remplis d'un liquide pâle, limités par le même endothélium ; des petits groupes de tubules dilatés contrastent avec les autres qui apparaissent atrophies, bordés de cellules épithéliales cubiques et environnés de fibres conjonctives nombreuses, souvent concentriques. Dans le tissu interstitiel, accru dans son ensemble, l'on voit des groupes de lymphocytes péri-vasculaires ; certains sont dispersés dans le tissu interstitiel.

. Système nerveux central : on observe un arrêt du développement du cerveau et de la moelle épinière.

. Yeux : sclère épaisse, fibreuse ; dans la choroïde l'on voit des fibroblastes chargés de pigment, tandis que la couche pigmentée s'en montre moins riche que normalement. La rétine est mal préservée, mais on note une nette atrophie : la couche granuleuse externe est la plus réduite - par endroits à une simple rangée de cellules de type épendymaire ; la membrane limitante externe est indiscernable ; il existe un semis de cellules gliales chargées de pigment parmi les cellules granuleuses internes ; dans la couche ganglionnaire quelques cellules ganglionnaires sont visibles et la couche des fibres est en partie préservée. Les fibres optiques sont atrophiques des deux côtés, avec augmentation des trabécules de tissu conjonctif.

- L'enquête familiale permit d'établir la consanguinité des parents ; leur examen sur le plan urinaire fut négatif ; la mère seule avait présenté des troubles psychiques ("dépressions nerveuses") mais de chaque côté leur ascendance était tarée dans ce domaine. L'enfant observé avait 2 frères, normaux sur le plan rénal, mais dont l'un présentait de légères perturbations à l'électro-encéphalographie et une vision très réduite d'un

côté avec aspect normal du fond d'oeil.

Devant la consanguinité parentale, les auteurs soulèvent l'hypothèse d'une affection héréditaire induite par un gène récessif ; celui-ci serait responsable de la dysplasie rénale, de la dégénérescence rétinienne et du trouble du métabolisme de la proline, tandis que l'involution cérébrale progresserait sous l'influence du métabolisme acido-aminé défectueux.

DISCUSSION

Nous sommes donc en présence de plusieurs cas dans la littérature associant une altération rénale congénitale à type de "néphrophtise juvénile familiale" et une dégénérescence chorio-rétinienne héréditaire, auxquels vient s'ajouter celui du jeune Tony VAL ...

S'agit-il de la répétition d'une simple coïncidence, ou bien ne peut-on pas plutôt discerner dans cet ensemble de cas une véritable entité morbide ?

Une telle association semble devoir être plus fréquente que ne le laisse supposer le petit nombre de ses descriptions connues. En effet, d'une part, les lésions ophtalmoscopiques sont discrètes ou même inexistantes, la cécité risque de passer inaperçue dans le tableau de détérioration et d'obnubilation dû à l'insuffisance rénale ; ceci amène à penser que seule la pratique d'une électro-rétinographie systématique dans tous les cas de néphropathie d'allure congénitale pourrait permettre le diagnostic des formes limites de l'atteinte associée oculo-rénale. D'autre part à l'inverse, la constatation d'une cécité congénitale par dégénérescence chorio-rétinienne devrait faire rechercher la néphropathie qui peut rester assez longtemps discrète sur le plan clinique. Mais l'exécution de ces démarches diagnostiques implique que l'on ait admis l'existence d'un syndrome à support génétique responsable des atteintes dégénératives associées.

Le caractère héréditaire de l'affection dans la plupart des cas publiés tend bien à prouver cette existence : chez les sujets observés par Loken et Senior l'affection oculaire et rénale, qui touche les membres d'une même fratrie, est manifestement familiale. Le mode de transmission semble variable selon les familles étudiées : dans l'observation de Senior la mère seule présente une tare visuelle qu'elle paraît avoir transmise comme un caractère autosomal dominant ; dans le cas de Rokkones, les parents

sont consanguins et l'affection semble induite par un gène récessif.

On remarque que la transmission des atteintes n'est pas liée au sexe.

On sait que la dégénérescence chorio-rétinienne coexiste souvent avec diverses tares héréditaires : atteintes cérébrales, spino-cérébelleuses, troubles neuro-psychiques, surdité, autres lésions oculaires, anomalies morphologiques, squelettiques, cutanées, désordres métaboliques ; il est donc prévisible que le syndrome de base "néphrophthise juvénile familiale - dégénérescence chorio-rétinienne héréditaire" puisse s'enrichir encore de nouveaux éléments pathologiques. Cette éventualité est réalisée par exemple dans le cas de Rokkones qui comporte un trouble du métabolisme des acides aminés, une arriération mentale avec autisme, et aussi dans celui de notre observation qui présente un retard psycho-moteur, des troubles neurologiques (troubles pyramidaux, électro-encéphalographiques).

Par contre, l'étroitesse de la définition de la maladie de Fanconi rend délicate l'interprétation de certains cas de la littérature, dont la néphropathie ne correspond pas exactement aux normes de cette définition. Ainsi ceux décrits par Antoine et Coll., par François et Hanssens, pourraient être éliminés du cadre de la néphrophthise, non pas du fait de l'absence de polyurie - non formelle dans la maladie de Fanconi - mais à cause de la longévité des malades et du caractère focal des lésions rénales, éléments qui semblent s'opposer à la nature même de cette affection.

Il n'est cependant pas certain que la durée de vie des malades soit fondamentale dans la néphrophthise puisque LJUNGQVIST (en 1967) signale, dans l'ascendance d'enfants atteints de la maladie de Fanconi typique, l'existence de sujets âgés de plus de 40 ans, souffrant d'un syndrome polyuropolydipsique ; si de tels cas relèvent bien du cadre de la néphrophthise, ceux de l'observation de Meier et Hess peuvent également y être incorporés.

Mais pour classer dans ce même cadre les cas d'Ohno et Hirooka, il faudrait considérer que le syndrome de Fanconi est la résultante de l'action de divers facteurs génétiques, absolument hétérogènes, sur le rein ; on s'écarterait alors de la conception de Fanconi qui a défini la néphrophthise comme une maladie héréditaire bien individualisée.

Devant ces difficultés, il nous paraît préférable d'élargir quelque peu la conception de la néphropathie dans le syndrome que nous essayons d'individualiser : ainsi, en adoptant la dénomination de "néphrites idiopathiques congénitales ou familiales à point de départ tubulaire, histologiquement comparables à la maladie de Fanconi" nous pourrions rassembler plus facilement des observations assez nombreuses pour confirmer l'existence d'un tel syndrome. Cette notion plus générale de l'atteinte rénale ne nous fera pas oublier que les formes révélées dans l'enfance partagent le pronostic vital de la néphrophtise juvénile familiale.

Dans un second temps se pose le problème de la corrélation entre les deux affections dégénératives, d'origine héréditaire certes, mais qui pourraient se transmettre chacune pour son propre compte. L'observation de Senior, dans laquelle la mère présentait une atteinte oculaire sans affection rénale, serait alors un argument en faveur de la dissociation ; en fait, la néphrophtise est une maladie trop rare pour que la probabilité soit grande de retrouver plusieurs familles où les deux atteintes se transmettraient ensemble à tous les descendants tarés. En tenant compte de l'éventualité de pénétrances incomplètes, l'hypothèse d'une relation génétique peut être raisonnablement envisagée ; se limite-t-elle à la présence sur deux gènes voisins des caractères responsables de la dégénérescence tubulaire (qui semble initiale sur le plan rénal) et de la dégénérescence chorio-rétinienne ? Ne pourrait-on pas plutôt faire intervenir une tare unique touchant un seul corps enzymatique, dont le défaut rendrait compte à la fois de l'atteinte du neuro-épithélium rétinien et de celle de l'épithélium du tubule rénal ? Cette dernière éventualité demande à être vérifiée, mais elle apparaît d'autant plus séduisante que les lésions rétiniennes et rénales ne sont pas sans similitudes dans leur aspect histo-pathologique.

C O N C L U S I O N

- Nous avons présenté ici l'observation d'un syndrome associant une néphropathie idiopathique, identifiée à la "néphrophtise juvénile familiale" de Fanconi, et une dégénérescence tapéto-rétinienne de Leber chez un enfant décédé à l'âge de 7 ans par défaillance rénale.
- Nous avons retrouvé dans la littérature plusieurs cas tout à fait comparables cliniquement et histologiquement.
- Nous pouvons donc émettre l'idée que ce nouveau syndrome "oculo-rénal", réunissant deux affections de type héréditaire, constitue une réelle entité sur un double plan, pathologique et génétique.
- Il reste à déterminer la nature exacte de la tare qui provoque les lésions dégénératives. L'hypothèse d'un désordre enzymatique génétiquement induit est intéressante ; le défaut d'un seul enzyme pourrait être à l'origine de la double atteinte rétinienne et rénale.
- En attendant que l'étiologie de ce syndrome soit précisée, des constatations d'ordre pratique se dégagent de son étude :
 - . en présence d'une néphropathie de type héréditaire, un examen électro-rétinographique - ou, mieux, électro-encéphalo-rétinographique - devrait être systématiquement pratiqué pour mettre en évidence une dégénérescence chorio-rétinienne éventuelle, même en l'absence d'éléments révélateurs à l'ophtalmoscopie.

- . réciproquement, devant l'existence d'une cécité congénitale, l'atteinte rénale qui ne fait pas toujours sa preuve cliniquement devrait être recherchée par les examens biologiques et fonctionnels appropriés et, en cas de probabilité, confirmée par la biopsie rénale.
 - . dans les deux cas, l'enquête doit nécessairement concerner tous les membres de la fratrie ainsi que les parents, et si possible les ascendants et les collatéraux : en effet, les atteintes sont parfois incomplètes et de gravité variable dans le cadre d'une même famille.
-

Vu, le Président de Thèse

Professeur G. OFFRET

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

ALPORT A.C. -

Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis
Brit. Med. J., 1927, 1, 504-506.

ANTOINE B. - Mme BRAUN-VALLON S. - D'ANGLEJEAN S. - Mme PERRIN D. -
DUNOD J.P. - RYCKEWART A. -

Néphropathie familiale avec atteinte osseuse et chorio-rétinienne.
J. Urol. et Néphrol., Paris, 1963, 69, 1-2, 81-89.

BROBERGER O. - WINBERG J. - ZETTERSTROM R. -

Juvenile nephronophthisis.
Acta Paediat., 49 : 470, 1960.

BROOKS W.D.W. - HEASMAN M.A. - LOVELL R.R.H. -

Retinitis pigmentosa associated with cystinuria ; uncommon inherited conditions occurring in a family.
Lancet, 1949, 1, 1096-1098.

CALMETTES L. - SOREL R. - DEODATI F. - DARAUX H. -

Maladie de Stargardt et néphrocalcinose familiale.
Bull. Mém. Soc. franç. Ophtal., 75, 277-284, 1962.

CALMETTES L. - DEODATI F. -

Les malformations associées de l'oeil et du rein.
Ann. théor. clin. Ophtal., 14, 243-259, 1963.

CONTRERAS B.C. - ESPINOZA S.J. -

Discusion clinica y anatomopatologica de enfermos que presentaron un problema diagnostico.
Pediatria., Santiago, 1960, 3, 271-282.

DEBRE R. - ROYER P. - IESTRADET H. -

Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant.
Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 235-254.

FANCONI G. - HANHART E. - Von ALBERTINI A. - EUHLINGER E. - DOLIVO G. - PRADER A. -

Die familiäre juvenile nephrophtise.
Helvet. Paediat. Acta, 1951, 6, 1-49.

FRANCESCHETTI A. - FRANCOIS J. - BABEL J. -

Les hérédo-dégénérescences chorio-rétiniennes.
Masson Edit., Paris, 1963, Tomes I et 2, 1673 pp.

FRANCOIS J. - HANSSSENS M. -

Etude histo-pathologique de deux cas de dégénérescence tapéto-rétinienne congénitale de Leber.
Ann. d'Oculistique, Paris, 1969, 202, 2, 127-155.

GOLDBLOOM R.B. - FRASER F.C. - WAUGH D. - ARONOVITCH M. - WIGLESWORTH F.W. -

Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions.
Pediatrics, 1957, 20, 2, 241-251.

HAWKINGS C.F. - SMITH O.E. -

Renal dysplasia in a family with multiple hereditary abnormalities including iliac horns.
Lancet, 1950, 1, 803-808.

HOWE H.G. Jr. -

Hereditary nephropathy associated with deafness and ocular lesions.
Clin. Research, 1962, 10, 43.

JACKSON W.P.U. - LINDER G.C. -

Innate fonctionnal defects of the renal tubes, with particular reference to the Fanconi's syndrome. Cases with retinitis pigmentosa.
Quart. J. Med., 1953, 22, 133-156.

LAMY M. - ROYER L. - FREZAL I. -

Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Masson Edit., Paris, 1959.

LEBER Th. -

- . Ueber retinitis pigmentosa und angeborene Amaurose.
Graefes Arch. Ophtalm., 1869, 15, III, 1-25.
- . Ueber anormale formen der retinitis pigmentosa.
Graefes Arch. Ophtalm., 1871, 17, I, 314-341.
- . Die angeborene Amaurose durch Retinatrophy.
Graefe Saemisch Handb. ges. Augenheilk., 1877, I, Aufl. Bd 5, teil. 648-649.

LEBER Th. -

- . Die krankheiten der Netzhaut.
Graefe Saemisch H ndb. ges. Augenheilk., Engelmann, Leipzig,
1916, II, Aufl. Bd. 7, II, Kap. 10 A, teil. 1076-1225.

LJUNGQVIST A. - IVEMARK B.L. - BARRY A. -

- Juvenile Nephrophthisis - part II. A histologic and micro-angio-
graphic study.
Acta Paediat., 1960,, 49, 480-487.

LJUNGQVIST A. - VICTORIN L. - WINBERG J. -

- Atypical Nephrophthisis.
Acta Paediat. Scand., 1967, 56, 164-172.

LOKEN A.C. - HANSSEN O. - HALVORSEN S. - JOLSTER N.J. -

- Hereditary renal dysplasia and blindness.
Acta Paediat., 1961, 50, 2, 177-184.

LOWE Ch. N. - TERREY M. - Mac LACHLAN E.A. -

- Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthal-
mos and mental retardation.
Amer. J. Dis. Childr., 1952, 83, 164-184.

Mc CANCE R.A. - MATHESON W.J. - GRESHAM G.A. - ELKINTON J.R. -

- The cerebro-ocular-renal dystrophies : a new variant.
Arch. Dis. Child., 1960, 35, 240-249.

MARIE J. - ROYER P. - LEVEQUE B. -

- Le syndrome néphrotique familial de l'enfant.
Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 544-552.

MEIER D.A. - HESS J.W. -

- Familial nephropathy with retinitis pigmentosa : a new oculo-
renal syndrome in adults.
Amer. J. Med., 39, I, 58-69.

METTIER S.R. -

- Ocular defects associated with familial renal disease and deaf-
ness.
Arch. Ophtal., Chicago, 65, 386-391, 1961.

MORIN M. - GRAVELEAU J. - SCHIMMEL H. - GREMY F. - TESTARD R. -

- Néphropathie hématurique familiale.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 907-915.

- MOZZICONACCI P. - LESTRADET H. - ATTAL C. - GIRARD R. - PHAM-HUN-TRUNG -
 Acidose rénale hyperchlorémique avec néphrocalcinose familiale,
 rétinite albescente et hypocalcémie.
 Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.), 103, 559-564, 1958.
- OHNO T. - HIROOKA M. -
 Renal lesion in Cockayne's syndrome.
 Tohoku J. Exp. Med. 1966, 89, 2, 151.
- PERRIN D. -
 Le syndrome d'Alport.
 Ann. d'Oculistique, 1964, 197, 4, 329-346.
- ROKKONES T. - LOKEN A.C. -
 Congenital renal dysplasia, retinal dysplasia and mental retardation associated with hyper-prolinuria and hyper-OH-prolinuria.
 Acta Paediat. Scand., 1968, 57, 3, 225-229.
- SARLES H.E. - RODIN A.E. - PODUSKA P.R. - SMITH G.H. - FISH J.C. - REMMERS A.R. -
 Hereditary nephretis, retinitis pigmentosa and chromosomal abnormalities.
 Amer. J. Med., 45, 2, 312-321, 1968.
- SEEDORFF H.H. -
 Hereditary renal glycosuria with central macular degeneration.
 Acta Ophthal., 1962, 40, 91-95.
- SENIOR B. - FRIEDMANN A.J. - BRAUDO L.J. -
 Juvenile familial nephropathy and tapeto-retinal degeneration.
 Amer. J. Ophthal., 52, 5, 625-633, 1961.
- SJOGREN T. - LARSSON T. -
 Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis spastic disorders.
 Acta psych. neurol. Scand., suppl. 113, 1957, vol. 32, 1-112.
- SOHAR E. -
 A new heredo-familial syndrome : renal disease, inner ear deafness and ocular changes.
 A.M.A. Arch. Intern. Med., 1956, 97, 627-630.
- TURPIN R. - DESVIGNES P. - DEMASSIEUX J.L. -
 Sur une variété d'ichtyose héréditaire avec altération du fond d'oeil.
 Sem. Hôp. Paris, 1945, 21, 343-345.

VALERO A. - GELLEI B. -

Retinitis pigmentosa, hypertension and uraemia in Werner's syndrome. Report of a case, with necropsy findings.
Brit. Med. J., 1960, I, 351-354.

VAN DER ZIJL M.O. - HESLINGA E.M. -

Cystinurie avec nanisme rénal, associée à des symptômes pyramidaux et extra-pyramidaux.
Neder. tijdschr.v. geneesk., 1940, 84, 2120-2125.

WHALEN R.E. - Mc INTOSH H.D. -

The spectrum of hereditary renal diseases.
Amer. J. Med., 1962, 33, 282-295.



